

## Juan de Dios Alché Ramírez

Científico Titular del CSIC en la Estación Experimental del Zaidín. Granada

# Uso biotecnológico y clínico de alérgenos recombinantes: ¿futuro o realidad?



Existen numerosas fuentes productoras de alergia en humanos como el polen, el pelo o la piel de algunos mamíferos, alimentos, insectos, etc. Estas fuentes contienen proteínas denominadas alérgenos que son los verdaderos agentes que causan estos fenómenos. En una fuente pueden existir numerosos alérgenos (como ejemplo en el polen de olivo pueden existir entre 30 y 50). Algunas de estas proteínas han sido aisladas, purificadas y caracterizadas a nivel molecular. Los alérgenos se denominan con el nombre de la especie abreviado, seguido de un número (por ejemplo: Ole e 1 es el alérgeno 1 del olivo -Olea europaea-). Estas proteínas naturales constituyen la base de los extractos usados en clínica para el diagnóstico de la alergia y para el tratamiento de los pacientes mediante inmunoterapia (las bien conocidas vacunas). Sin embargo, los extractos naturales usados actualmente distan de ser perfectos, fundamentalmente debido a dos razones: a) son mezclas heterogéneas de proteínas alergénicas y no alergénicas difíciles de definir, y b) los propios alérgenos teóricamente bien caracterizados, suelen ser polimórficos (esto es, presentan una gran variabilidad según la fuente de obtención). Como consecuencia, los sistemas actuales de diagnóstico y terapia sólo alcanzan un éxito limitado. También se han descrito casos de sensibilizaciones de novo; es decir, algunos pacientes sometidos a vacunación pueden reaccionar frente a proteínas de los extractos a las que anteriormente no reaccionaban.

Durante la última década se están produciendo moléculas alergénicas mediante tecnología de DNA recombinante. Estas proteínas se “fabrican” o “expresan” en microorganismos o cultivos de células de anima-

les superiores, de forma similar a moléculas de interés médico como la insulina, interferón, factores de crecimiento etc. Estos métodos tienen como especial ventaja la eliminación de la heterogeneidad propia de los extractos, que son sustituidos por soluciones de una o varias proteínas alergénicas recombinantes absolutamente homogéneas y puras. Usando este tipo de alérgenos es ahora posible desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y de vacunación. Los trabajos pioneros se empezaron a llevar a cabo con alérgenos de polen de abedul (Betula verrucosa). Ya se

**“En unos años el uso de estas moléculas será habitual en numerosas aplicaciones”**

han diseñado y comercializado modelos de diagnóstico in vitro utilizando rBet v 1, rBet v 2 y rBet v 4 (los alérgenos recombinantes se nombran anteponiendo “r” a la nomenclatura anteriormente descrita). Otras fuentes alergénicas para las que existen actualmente pruebas de este tipo incluyen gramíneas como Phleum pratense, otras herbáceas como Parietaria judaica, látex (Hevea brasiliensis) y microorganismos como Aspergillus fumigatus. Para todas estas pruebas in vitro se suele usar suero extraído de pacientes.

A esta lista se irán uniendo sucesivamente numerosas fuentes de alérgenos, de muchas de las cuales ya existen moléculas recombinantes obtenidas por los grupos de investigación que trabajamos en este campo. Estos grupos estamos desarrollando aplicaciones biotecnológicas de estas proteínas, en muchos casos dirigidas a la clínica. En otros casos, usamos los alérgenos recombinantes para aumentar nuestro conocimiento sobre el mecanismo inmunológico de esta enfermedad y sobre la función biológica que estas proteínas desempeñan en el desarrollo del polen y otros materiales vegetales y animales.

Algunos grupos de investigación ya están realizando de forma experimental técnicas de diagnóstico in vivo en pacientes alérgicos con estas moléculas recombinantes. Las técnicas más usadas son las denominadas SPTs (skin prick test o “pápulas”). Igualmente existen ya limitados ejemplos de la utilización de alérgenos recombinantes en desensibilización o “vacunación” de pacientes. En todos estos casos, tanto la preparación de estas proteínas recombinantes como su uso en humanos, están sujetos a la estricta normativa biosanitaria y a los códigos específicos de buena práctica de laboratorio.

Nuestro grupo de investigación estudia especialmente la variabilidad de las moléculas alergénicas. Hemos sido capaces de determinar que la secuencia de estas moléculas en el polen del olivo experimenta numerosas modificaciones o “microheterogeneidades” según la variedad de olivo que estudiemos. Consideramos además que ésta es una característica común en los pólenes de otras especies vegetales. La tendencia al utilizar alérgenos recombinantes es, sin embargo, simplificar muchísimo los extractos, limitándolos a uno o varios alérgenos recombinantes. Esta aproximación es quizá contradictoria con nuestras observaciones, por lo que proponemos que se deben preparar y usar formas recombinantes de todas las variantes alergénicas de una fuente para que sean eficaces clínicamente.

El potencial de estas moléculas en clínica y en biotecnología es enorme. En unos años asistiremos al uso habitual de aplicaciones actualmente en desarrollo como son la utilización de proteínas recombinantes con características alergénicas atenuadas (hipoalergénicas), quimeras alergénicas formadas mediante la unión de diversos alérgenos en una única molécula, o técnicas diagnósticas que nos permitirán comprobar la alergenicidad de miles de proteínas utilizando sólo una gota de la sangre de un paciente.